



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Resistent tuberkulos – en zoonos bortom kontroll?

Ulrika Nordling



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:59

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Resistent tuberkulos – en zoonos bortom kontroll?

Resistant tuberculosis – a zoonotic disease beyond control?

Ulrika Nordling

Handledare:

Susanna Sternberg Lewerin, SLU, Institutionen för bakteriologi och livsmedelssäkerhet

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Fotograf och upphovsrättsinnehavare: Johan Wallén

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 59
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*,
tuberkulos, läkemedelsresistens, zoonos,

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*,
tuberculosis, drug resistance, zoonosis

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metod	4
Litteraturöversikt	5
<i>Mycobacterium</i> spp.	5
Patogenes, sjukdomsbild och kliniska symtom	5
Epidemiologi	8
Kontroll och diagnostik	9
Behandling	11
Förekomst	14
Situationen i utvecklingsländer - ett globalt problem	15
Diskussion	17
Slutsats	18
Litteraturförteckning	19

SAMMANFATTNING

Omkring en tredjedel av världens befolkning tros vara bärare av tuberkulosbakterier och under 2012 beräknas 1,3 miljoner människor ha mist livet i sviterna av sjukdomen. Det gör tuberkulos till den infektionssjukdom som, näst efter AIDS, orsakar flest dödsfall bland människor. Av de 8,6 miljoner människor som 2012 diagnosticerades med tuberkulos fanns 58% i Asien och 27% i Afrika.

Mycobacterium spp. är ett genus med syrafasta, stavformade bakterier som ger upphov till kroniska, granulomatösa infektioner hos flera däggdjur och fåglar. De av mykobakterierna som kan orsaka tuberkulos grupperas ofta i *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet, där *Mycobacterium tuberculosis* och *Mycobacterium bovis* har störst epidemiologisk signifikans. *M. tuberculosis* huvudvärd är människa och andra primater, men bakterien förekommer även hos hund, nötboskap och vissa fåglar. *M. bovis* huvudvärd är nötboskap, men den smittar även människa samt ett flertal andra däggdjur och har många vilda reservoarer. Tuberkulosens globala sjukdomsburda är svår att kartlägga och den faktiska spridningen bland djur och människor är idag till stora delar okänd.

Mykobakterier förvärvar läkemedelsresistens genom slumpmässiga punktmutationer. Felaktig läkemedelsanvändning tillsammans med bristfällig diagnostik och resistensbestämning selekterar fram muterade subpopulationer och orsakar klinisk resistensproblematik, särskilt i utvecklingsländer där tillgång till utbildad personal, laboratorieutrustning och läkemedel långt understiger det som krävs för effektiv kontroll av sjukdomen. Idag finns stammar av *M. tuberculosis* med multi-, utvidgad och total läkemedelsresistens. HIV-infektion och andra immunosupprimerande tillstånd ökar risken att utveckla den smittsamma aktiva fasen av en mykobakterieinfektion. I de områden där tuberkulosens utbredning är som störst finns också störst andel av världens HIV-positiva.

Kontrollprogram för att begränsa spridning av tuberkulos hos djur innebär ofta förbud mot läkemedelsbehandling av infekterade djur och konstaterad smitta leder vanligen till isolering och slakt. Tuberkulos hos djur har så gott som helt utrotats i flera industrialiserade länder medan smittan lever kvar i många utvecklingsländer där smittkontrollen är bristfällig eller många gånger obefintlig. I områden där en stor del av befolkningen livnär sig på jordbruk utgör det dagliga arbetet med djur en stor smittorisk. I dessa länder innebär slakt av smittade djur att såväl tillgång på mat som inkomst och besparingar kan omintetgöras.

Den slutsats som kan dras är således att tuberkulosens utbredning inom såväl animala som humana populationer gör att vi i framtiden kan tvingas ta ställning till läkemedelsbehandling av tuberkulossjuka djur. Det är rimligt att ifrågasätta om de test- och slaktprogram som utgör grunden för smittkontroll verkligen kan användas i utvecklingsländer eller om tuberkulosen skulle få fäste bland husdjur, utrotningshotade arter eller andra djurgrupper med särskilt skyddsvärde. All form av läkemedelsbehandling selekterar oundvikligen för resistens, men genom oaktsam läkemedelshantering ökar risken lavinartat. Den resistensproblematik som idag finns hos *M. tuberculosis* är skapad av mänsklig hand och risken finns att vi i framtiden kommer att se en liknande situation vid behandling av *M. bovis* och därmed en ökad risk för uppkomst och spridning av ännu en multiresistent mykobakterie med zoonotisk potential.

SUMMARY

Approximately one third of the world population is believed to be carriers of the tuberculosis bacteria and during 2012 an estimate of 1,3 million lives were lost to the disease. That makes tuberculosis, apart from AIDS, the most lethal infectious human disease. Of the 8,6 million diagnosed with tuberculosis in 2012 58% were found in Asia and 27% in Africa.

Mycobacterium spp. is a genus of acid-fast, rod-shaped bacteria that cause chronic granulomatous infections in several mammals and birds. Among these, those causing tuberculosis are generally grouped within the *Mycobacterium tuberculosis*-complex, of which *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* are the most epidemiologically significant. The main hosts of *M. tuberculosis* are humans and other primates, but other hosts include canine, bovine and avian species. *M. bovis*' main hosts are bovine but it may also infect humans and several other mammalian species, including many wild reservoirs. The global disease burden of tuberculosis is hard to estimate and the actual spread in both the animal and human population is mostly unknown.

Mycobacteria acquire drug resistance through random point mutations. Incorrect drug treatment as well lack of diagnostics and susceptibility testing pose a large risk for development of resistant strains, especially in developing countries where access to educated personnel, laboratory equipment and drugs is far below what is required to tackle the disease. There are currently several strains of multi-, extensively and totally drug resistant *M. tuberculosis*. HIV-infection and other immunosuppressive states increase the risk of developing the infectious active stage of a mycobacterial infection. It is also in the areas with the largest prevalence of HIV, that tuberculosis is the most common.

Tuberculosis is generally controlled through test- and slaughter programs. Tuberculosis in animals is nearly eradicated in most industrialized countries, but the disease lives on in many developing countries where disease control is lacking or absent. In many of these areas the population relies on agriculture for a living and the daily contact with animals pose a great risk of contracting diseases. In such areas, slaughter of a diseased animal may result in the loss of both livelihood and food reserves.

The conclusion is thus that the spread of tuberculosis in both animal and human populations may force us to consider drug treatment of infected animals. It is reasonable to question whether test and slaughter programs are applicable in developing countries, or if tuberculosis would spread among the pet population, endangered species or other animals of extra concern. All forms of drug treatment will inevitably select for resistance, but through irresponsible drug use the risk is significantly increased. Our current resistance problem in *M. tuberculosis* is man-made, thus making the same scenario a possibility with *M. bovis*, increasing the risk of spreading another zoonotic multiresistant mycobacterium.

INLEDNING

Omkring en tredjedel av världens befolkning tros vara bärare av tuberkulosbakterier (WHO, 2014) och under 2012 beräknas 1,3 miljoner människor ha mist livet i sviterna av sjukdomen. Det gör tuberkulos till den infektionssjukdom som, näst efter AIDS, orsakar flest dödsfall bland människor (WHO, 2013).

Tuberkulos är en zoonos orsakad av en grupp mykobakterier med brett värdspektrum som inkluderar flera vilda och domesticerade djur. Mykobakterier är miljöbeständiga och naturligt resistenta mot flertalet läkemedel och desinfektionsmedel, därför har vi redan från början få verktyg i kampen mot sjukdomen. Genom felaktig läkemedelsanvändning har vi selekterat fram vi ytterligare resistens hos *Mycobacterium tuberculosis*. Sedan de första substanserna för behandling av tuberkulos utvecklades under 1940-talet har stammar med mono-, multi-, utvidgad och total läkemedelsresistens uppstått och risken finns att samma problem skulle kunna skapas hos *Mycobacterium bovis*. Resistensproblematiken utgör en enorm utmaning för klinisk behandling av sjuka individer, läkemedelsframställning och smittskydd.

Genom omfattande kontrollprogram har tuberkulos till stor del utrotats i många industrialiserade länder, medan den utgör en av de största farsoterna bland världens fattiga. Bristande tillgång på utbildad personal, diagnostiska metoder och möjligheter att behandla smittade bidrar till sjukdomsproblematiken i utvecklingsländer, där situationen försvåras ytterligare av hög andel HIV-positiva bland tuberkulossmittade och bristande kontrollsystem för infekterade djur.

Syftet med denna studie är att beskriva patogenesen bakom tuberkulos och mekanismerna för läkemedelsresistens hos tuberkulosorsakande bakterier för att klargöra de zoonotiska aspekterna av resistens hos tuberkulosbakterier.

MATERIAL OCH METOD

Denna litteraturstudie har gjorts utifrån artikelsökningar på de elektroniska databaserna "Web of Science" och "Pubmed". Sökord som har använts är "*Mycobacterium tuberculosis*", "*Mycobacterium bovis*", "mycobacterial", "resistance", "drug resistance", "MDR", "XDR". Vissa av begreppen har trunkerats och sökningen har avgränsats till titel, ämne och abstract. Referenser i de funna artiklarna har lett vidare till ytterligare källor. Samtliga sökningar har gjorts under perioden 2014.02.06-2014.04.06.

LITTERATURÖVERSIKT

***Mycobacterium* spp.**

Mycobacterium spp. är ett genus med syrafasta, grampositiva, stavformade bakterier som inkluderar såväl obligata som opportunistiska patogener och saprofyter. De är väldigt motståndskraftiga och finns naturligt i jord, vegetation och vatten. Mykobakterier är intracellulära och ger upphov till kroniska, granulomatösa infektioner hos flera däggdjur och fåglar. De patogena arterna är långsamväxande med en inkubationstid på veckor till månader. Olika mykobakterier kan skiljas åt utifrån skillnader i tillväxthastighet, koloniutseende och specifika odlingsmedier (Quinn *et al.*, 2011).

Patogena arter inom släktet *Mycobacterium* spp. orsakar flera epidemiologiskt viktiga sjukdomar med praktiska och ekonomiska konsekvenser för både människa och djurhållning, däribland tuberkulos hos däggdjur och fågel, paratuberkulos (Johne's disease) hos idisslare och felin och human lepra (Quinn *et al.*, 2011).

Flera av mykobakterierna kan orsaka tuberkulos hos människa och andra djur, dessa grupperas ofta i *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet. *M. tuberculosis* huvudvärd är människa och andra primater, men även hund, nötboskap, elefanter och vissa fåglar kan smittas. *M. bovis*' huvudvärd är nötboskap men den smittar även människa och flera andra däggdjur samt har många vilda reservoarer. Övriga arter i komplexet är zoonosen *M. africanum* samt *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae* och *M. pinnipedii*. (Quinn *et al.*, 2011)

Patogenes, sjukdomsbild och kliniska symtom

Mykobakterieinfektion förorsakar bildandet av tuberkler

När mykobakterien kommit in i kroppen fagocyteras den av makrofager och dendritiska celler på infektionsplatsen och förs till parenkymet i aktuellt organ och till närbelägna lymfknutor. Bakteriens patogenicitet förutsätter att den lyckas undkomma värdcellens intracellulära försvarsmekanismer, replikeras och spridas via andra fagocyterande celler. Värdcellen innesluter mykobakterien i en fagosom i syfte att avdöda bakterien och stoppa infektionen. Om bakterien förhindrar fagosomens mognad, påföljande fusion med en lysosom och bildandet av den för bakterien dödliga fagolysosomen, undkommer den att lyseras av makrofagen. Bakterien replikerar sedan inne i värdcellen och frigörs till omgivande vävnad när makrofagen dör. Infektionen sprids genom att bakterierna fagocyteras av nya värdceller. (Quinn *et al.*, 2011)

De vaxer och lipider som finns i bakteriens cellvägg triggar värdcellen att sända ut cytokiner för att rekrytera immunförsvarsceller från omgivande vävnad (Quinn *et al.*, 2011). Lymfocyterna och de infekterade makrofagerna bildar aggregat i den infekterade vävnaden och vartefter aggregaten växer uppstår ischemiska nekroser i mitten av formationerna. Med tiden växer nekroserna och kalcifieras, runt dem bildas så kallade Langerhanska jätteceller och epiteloidceller samt en fibrös kapsel (Epiwebb). Dessa formationer, så kallade tuberkler, bildar kroppen i syfte att avskärma infektionen, de är typiska för mykobakterieinfektioner och vägledande för diagnos av tuberkulos. Det är alltså komponenter i cellväggen som driver fram

inflammationsresponsen och bildandet av de för sjukdomen så karaktäristiska granulomen (Quinn *et al.*, 2011).

Mykobakteriernas långa generationstid innebär att den ibland kan ligga vilande med låg metabolisk aktivitet, vilket gör den svårare att påverka med läkemedel. Eftersom bakterien ofta finns inkapslad i tuberkler minskar tillgängligheten och det skapas miljöer som kan verka inhiberande på vissa typer av läkemedel, med subkliniska koncentrationer i målvävnaden som följd (Gillespie, 2002).

Vid en pulmonär infektion kommer lungparenkymet till sist att nekrotiseras fullständigt med erosion av bronkiolerna som följd. Infektionen kan också spridas till övriga organ via migrerande makrofager och dendritiska celler. *M. tuberculosis* främsta predilektionsställe är lungor, för *M. bovis* som infekterat per oralt förekommer spridning till lever, mjälte, meninger, tarm, njurar och juver (Quinn *et al.*, 2011).

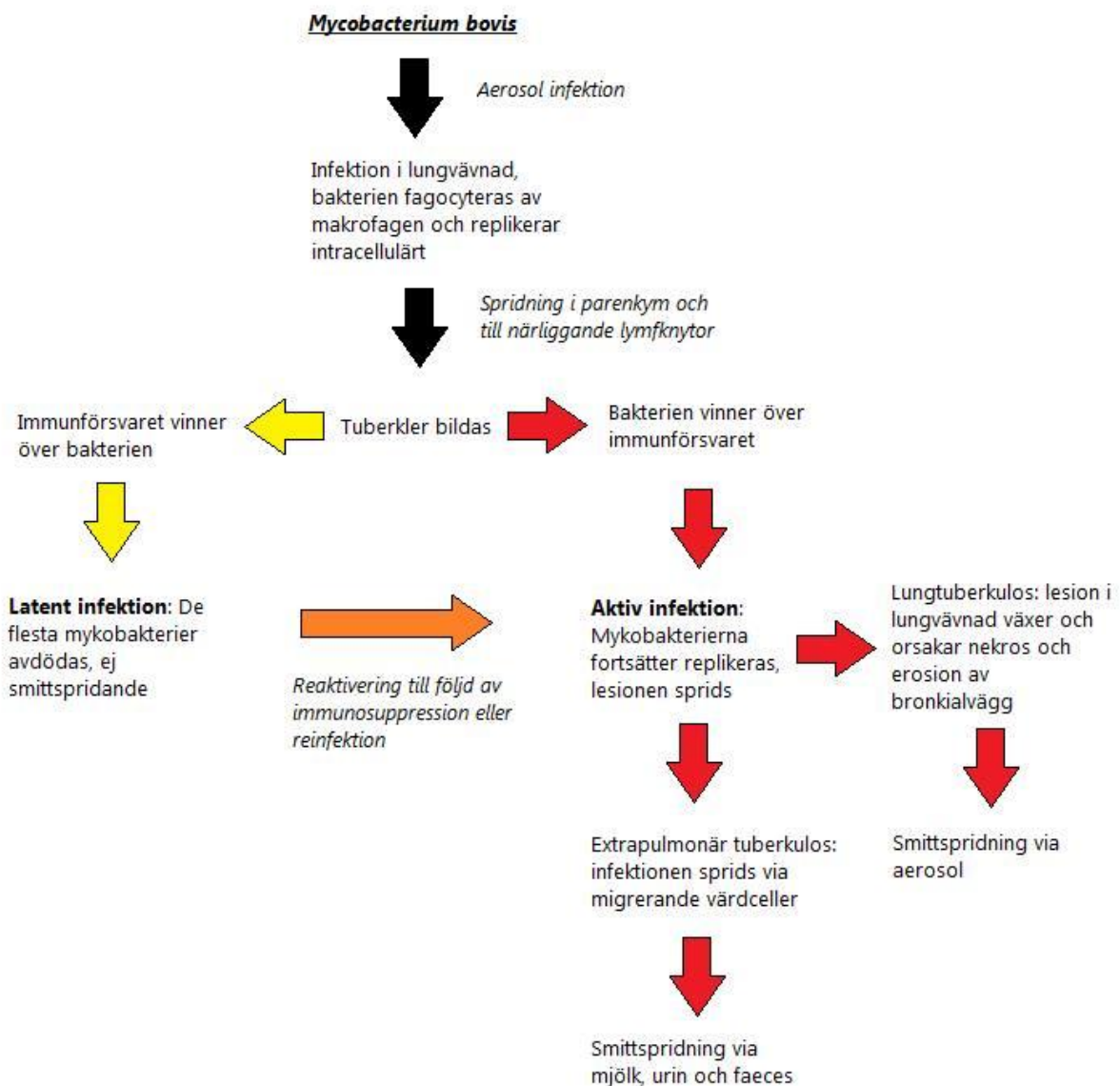


Bild 1. Översikt av patogenes och sjukdomsutveckling vid *M. bovis*-infektion.

Utveckling till latent eller aktiv infektion beror av immunförsvaret

När tuberkelerna har bildats avgörs infektionens fortsatta utveckling av effektiviteten hos värdens cellmedierade immunsvar. Beroende på individens immunsvarsreaktion kommer infektionen antingen att tryckas tillbaka och finnas latent, eller utvecklas till en aktiv infektion (se bild 1). Det är enbart i den aktiva fasen som individen är smittförande och kan ha kliniska symtom, och det är alltså endast i denna fas som patienten har sjukdomen tuberkulos¹ (CDC, 2012).

En mykobakteriell infektion är alltid kronisk och vid immunosupprimering eller återinfektion kan en latent infektion reaktiveras varpå bakterien på nytt börjar spridas inom parenkymet. Individens immunologiska status är därför avgörande för infektionens utveckling och immunosupprimerande tillstånd som HIV-infektion och diabetes predisponerar för sjukdom (CDC, 2012).

Den aktiva sjukdomsfasen kan hos människa utvecklas som primär eller postprimär tuberkulos. I primär form uppträder tuberkulosen kort tid efter infektionstillfället, medan en postprimär tuberkulos föregås av en latent period och kan ha en inkubationstid på flera år. Den postprimära tuberkulosen är vanligast och kan ha ett väldigt långdraget förlopp (O'Reilly & Daborn, 1995).

Olika symtom beroende på djurslag och infektionsplats

Human tuberkulos ger symtom som trötthet, viktförlust, feber, inappetens och nattliga svettningar (CDC, 2012). Beroende på var i kroppen bakterieinfektionen är lokaliserad ses dessutom bröstsmärtor, långdragen hosta med sputum eller blod, ryggsmärtor eller hematuri (ECDC). Hur individen smittats påverkar var tuberkelerna bildas, men infektionen även kan spridas i kroppen med migrerande värdceller. Ofta bildas stora hålrum i angripna organ, skador som så småningom leder till döden (O'Reilly & Daborn, 1995). Den pulmonära tuberkulosen är den vanligaste formen hos människa, den utgjorde under 2012 drygt 90% av alla nya fall (WHO, 2013b).

Hos idisslare ger tuberkulos ospecifika symtom som nedsatt allmäntillstånd och feber. Även individer med utbredda lesioner kan verka friska. Långt gången lungtuberkulos ger hosta och vid juverinfektion kan förhårdnader och kraftig förstoring av lokala lymfknotor ses. Post mortem kan det vara svårt att upptäcka de tidiga stadierna av sjukdomen, men i äldre lesioner är tuberkelerna synliga även makroskopiskt (Quinn *et al.*, 2011). Nötkreatur, får och get uppvisar ofta liknande förändringar, med tuberkler i ett eller flera organ eller lymfknotor. Hos smittade hjortdjur finns granulomen ofta i svalglymfknotor, medan svin främst har förändringar i tonsiller och lymfknotor. Hos häst uteblir ofta bildningen av tuberkelerna, istället uppstår en diffus kronisk inflammation med mer atypiska förhårdnader. Hund får vanligen pulmonära granulom, medan katt ofta smittas via opastöriserad mjölk och därför bildar tuberkler i tarmen (Epiwebb).

¹ Inom veterinär- och humanmedicin råder något skilda meningar om hur olika former av tuberkulos ska benämnas, varför en viss begreppsförvirring lätt uppstår. I detta arbete menas med *bovin tuberkulos* tuberkulos hos en bovin art som smittats med någon av de bakterier som ingår i *M. tuberculosis*-komplexet, medan *human tuberkulos* åsyftar tuberkulos hos människa som smittats med någon av bakterierna i *M. tuberculosis*-komplexet.

Epidemiologi

Tuberkulos kan drabba flera däggdjur inklusive människa

Epidemiologiskt signifikanta infektioner av *M. tuberculosis* förekommer främst hos människa och primat, även om spridning till hund, nötkreatur med flera däggdjur är möjlig (O'Reilly & Daborn, 1995). Fall där smitta överförts till elefant har förekommit inom djurparksbesättningar (Sternberg-Lewerin *et al.*, 2005).

M. bovis har ett väldigt brett värddjursspektra och smittspridning sker både inom och mellan tama och vilda djurpopulationer. Nötkreatur är huvudvärd, från dem sprids smittan ofta till människa och katt via mjölken. De vilda reservoarer som anses ha störst epidemiologisk betydelse för spridning av *M. bovis* inkluderar pungråtta (Nya Zeeland), grävling (Storbritannien, Irland), buffel (Afrika), hjortdjur (Nya Zeeland, USA, Sverige m.fl. länder) och vildsvin (Italien, Australien) (O'Reilly & Daborn, 1995; Quinn *et al.*, 2011). Fall av tuberkulos orsakad av *M. bovis* har även rapporterats hos get, vilda och tama svin, får, häst, katt, hund, räv, rådjur, bison, hare, antilop, kamel, lama, alpacka och mink, men dessa anses ha mindre epidemiologisk relevans som smittreservoarer (O'Reilly & Daborn, 1995).

Flera smittvägar mellan och inom djurpopulationer

Tuberkulos sprids via aerosol men det är också vanligt att *M. bovis* överförs via opastöriserad mjölk eller lesioner i slaktkroppar. Mykobakterierna kan även smitta kongentialt, spridas i miljön vid urinering samt orsaka kutana infektioner via öppna sår. Dessutom kan kadaver från smittade djur överföra infektionen till rovdjur. (O'Reilly & Daborn, 1995)

Intensiva djurhållningssystem, uppsamlingsplatser och gemensamma dricksvattenplatser ökar risken för spridning av *M. bovis* mellan flockar av nötkreatur (O'Reilly & Daborn, 1995). Vilken betydelse en vild reservoar har för smittspridning till domesticerade djur är avhängigt flera faktorer, däribland mängden utsöndrade bakterier, hur vanligt förekommande reservoaren är, på vilket sätt smittöverföringen sker och i vilken utsträckning reservoaren har kontakt med domesticerade djur (Quinn *et al.*, 2011). Smittspridning mellan människor förvärras av undernäring, överbefolkning och dåliga bostadsförhållanden (O'Reilly & Daborn, 1995).

Människor förvärvar oftast *M. bovis* från infekterade nötkreatur och i de områden där kontrollprogram lyckats begränsa spridningen hos tama idisslare, har också antalet humanfall sjunkit (Quinn *et al.*, 2011). Spridningen av *M. bovis* begränsas genom pastörisering av mjölkprodukter (Quinn *et al.*, 2011), vilket är vanligt i många industrialiserade länder men mindre vanligt i utvecklingsländer (WHO, 2013b). Även om andelen tuberkulosfall hos människa orsakade av *M. bovis* är väldigt få i jämförelse med andelen orsakade av *M. tuberculosis*, så löper utsatta grupper, såsom lantbrukare, veterinärer, landsbygdsbefolkning och slakteripersonal, ökad risk att smittas (Michel *et al.*, 2010). I utvecklingsländer har kulturella och socioekonomiska faktorer pekats ut som bidragande orsaker till ökad förekomst av *M. bovis* hos människor (Michel *et al.*, 2010). Överföring av *M. bovis* mellan människor kan förekomma, vanligen bland grupper med ökad mottaglighet till

följd av immunosupprimering, men generellt är smitta mellan människor ovanligt (O'Reilly & Daborn, 1995).

Överföring av smitta från människa till boskap förekommer, vilket ytterligare komplicerar kontrollen av bovin tuberkulos hos nöt (Michel *et al.*, 2010). Sådan spridning är ofta direkt och via aerosol, men också indirekt spridning via bäddar och kontaminerat hö har förekommit (O'Reilly & Daborn, 1995).

Alla stadier i infektionen är inte smittförande

Hos människa är det framförallt tuberkulos lokaliserad till lungorna som anses smittsam, individer med latent eller extrapulmonär infektion räknas inte som smittförande (ECDC), även om dessa patienter läkemedelsbehandlas (CDC, 2011).

Kontrollprogram för att förhindra spridning av tuberkulosbakterier gör att djur som har en diagnosticerad infektion alltid betraktas som potentiellt smittsamma, oavsett om de skulle ha en aktiv eller latent infektion (O'Reilly & Daborn, 1995). Kontrollåtgärder för smittade djur innebär i de flesta fall slakt (se avsnittet behandling) (Quinn *et al.*, 2011).

M. bovis tros vara mindre virulent än *M. tuberculosis* hos människa och ger mer sällan upphov till infektiiva stadier. Skillnaden i virulens tros bero på skillnad mellan olika värdjur, snarare än skillnad mellan bakteriearter. Om det är värdjurets immunförsvar som ligger bakom skillnaden i virulens, tros HIV-infektion och andra immunosupprimerande tillstånd öka risken att den drabbade utvecklar aktiv infektion av *M. bovis* (Cosivi *et al.*, 1998).

Immunosuppression ökar risken att utveckla tuberkulos

Både CD4⁺ och CD8⁺ T-lymfocyter är centrala komponenter i kroppens försvar mot mykobakterier (Quinn *et al.*, 2011). Vid en HIV-infektion angrips och dödas CD4⁺ T-lymfocyterna varpå värdens cellmedierade immunförsvar utarmas och HIV ökar därför risken att utveckla den aktiva fasen av mykobakteriell infektion (Corbett *et al.*, 2003). Enligt vissa källor löper en HIV-positiv bärare 30 gånger högre risk att infektionen utvecklas till tuberkulos än en HIV-negativ (O'Reilly & Daborn, 1995).

Förutom HIV-infektion har organtransplantationer, rökning, diabetes och alkoholism angetts som immunosupprimerande tillstånd som skulle kunna ha ett samband med ökad mottaglighet för tuberkulos (Dye & Williams, 2010). Samtidiga infektioner, ålder, malnutrition och stress har antagits underlätta reaktivering av latent infektioner (O'Reilly & Daborn, 1995).

Kontroll och diagnostik

I många länder, däribland Sverige, sker kontroll genom pastörisering, karantän av importerade djur samt köttbesiktning vid slakt av nötkreatur och hägnad hjort (Epiwebb).

I områden med bovin tuberkulos utgör oral smitta via opastöriserad mjölk en stor smittorisk. Opastöriserade mjölkprodukter, direktförsäljning av mjölk från producent till slutkonsument och hög konsumtion av färsk eller syrad mjölk pekas ut som risker. Det finns uppgifter som

tyder på att den högsta incidensen av *M. bovis* finns i områden med intensiv mjölkproduktion, vilken ofta finns placerad i anslutning till större städer (Cosivi *et al.*, 1998).

Tillfredställande vaccinationsmöjligheter saknas

Calmette och Guérin utvecklade 1921 ett vaccin med en attenuerad stam av *M. bovis*, Bacille Calmette-Guérin (BCG), som än idag är det enda tillgängliga vaccinet mot human tuberkulos. BCG ger ett visst skydd mot icke-pulmonär tuberkulos hos nyfödda och små barn, men är helt verkningslöst mot lungtuberkulos hos vuxna, som är den vanligast förekommande formen av human tuberkulos (WHO, 2014).

Eftersom det i nuläget inte finns något effektivt vaccin till djur, bygger kontrollen på att bryta överföringen av smitta, vanligen genom utslaktning av infekterade djur (ECDC).

De diagnostiska metoderna har vissa brister

Infektion med tuberkulosbakterier kan diagnosticeras med tuberkulintest, gamma-interferontest, bakterieodling, påvisande av syrafasta stavar i direktutstryk eller genom PCR. Få av metoderna kan skilja mellan exponering till följd av vaccinering eller infektion eller visa vilken av bakterierna i *M. tuberculosis*-komplexet som orsakat infektionen (Quinn *et al.*, 2011).

Vid tuberkulintester injiceras tuberkulin, bakteriella cellväggspoteiner framställda från mykobakterier, intradermalt. Om förhårdnad och svullnad utvecklas på injektionsplatsen tyder det på en överkänslighetsreaktion och tidigare exponering (Quinn *et al.*, 2011). Dock kan tuberkulintest varken visa om exponeringen är orsakad av vaccinering eller infektion, eller vilken av bakterierna i *M. tuberculosis*-komplexet som orsakat infektionen (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006). Tuberkulintest på nötkreatur kan ge falskt negativa resultat om testet utförs innan sensitisering har utvecklats. Dessutom kan immunosupprimering till följd av stress eller samtidig medicinering förhindra uppkomsten av en tuberkulinreaktion (Quinn *et al.*, 2011).

Blodbaserade tester har utvecklats som komplement till tuberkulintest. Ett gamma-interferontest kan identifiera bärare i ett tidigare sjukdomsskede än tuberkulintestet och kan dessutom skilja mellan infekterad och vaccinerad individ. Dock förutsätter metoden avancerad laboratorieutrustning och möjlighet att bearbeta provet inom några timmar efter att det insamlats. Både gamma-interferontest och tuberkulintest bygger på detektion av den tidiga cellmedierade immunresponsen, vilket betyder att de kan ge falskt negativa svar om de används i sena stadier av en infektion. Detta är av särskild klinisk relevans för diagnos av tuberkulos i områden med lite eller ingen kontroll och där hög andel av de smittade bär på långt gången sjukdom. (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006)

Diagnostik vid misstänkt tuberkulos kan även göras genom odling, men på grund av mykobakteriernas långsamma tillväxt är detta en mycket tidskrävande metod. Med hjälp av direktutstryk från lesioner kan syrafasta stavar påvisas mikroskopiskt, dock kan metoden inte användas för att skilja mellan olika arter i *M. tuberculosis*-komplexet (Cosivi *et al.*, 1998). Molekylärbiologiska metoder används främst för diagnos inom humanmedicinen, eftersom

djurprover ofta är kontaminerade med PCR-hämmande substanser (Epiwebb). För de flesta djurslag saknas tillförlitliga serologiska tester, eftersom mykobakterier främst framkallar ett cellulärt immunsvär. De antikroppar som kan produceras sent under infektionen kan detekteras med ELISA, dock anses denna typ av test fylla störst funktion i områden med hög prevalens av bovin tuberkulos och där det finns gott om djur med långt gången sjukdom (Quinn *et al.*, 2011).

Diagnos av resistent bakterier

För länder med hög belastning av tuberkulos är en av de största utmaningarna att upprätta laboratorier med kapacitet att diagnosticera och övervaka förekomst av resistent bakteriestammar. WHO uppskattar att de drygt 30 000 fall av multiresistent tuberkulos som rapporterades 2008 utgör endast 7% av all de som tros ha drabbats samma år (WHO, 2010).

Behandling

Naturlig resistens begränsar antalet tillgängliga läkemedel

Mykobakteriernas virulens hänger samman med deras cellvägg, som har högt innehåll av lipider och vaxer med mykolsyra. Cellväggens låga permeabilitet är orsaken till att antibiotika, desinfektionsmedel och andra substanser får svårt att nå fram och utöva antibakteriell effekt. Även effluxproteiner och β -laktamasenzymer bidrar till mykobakteriens naturliga resistens mot yttre åverkan. Dessa mekanismer begränsar antalet antimikrobiella substanser med effekt på mykobakterier och försvårar för läkemedelsframställning. (Almeida Da Silva & Palomino, 2011)

M. bovis är naturligt resistent mot pyrazinamid. Denna substans är mycket effektiv mot *M. tuberculosis*, och är därför en av de mest använda substanserna vid tuberkulosbehandling (Michel *et al.*, 2010).

Förvärvad resistens komplicerar läkemedelsbehandling av tuberkulos

M. tuberculosis kan förvärva resistens genom slumpmässiga punktmutationer. Genom felaktig läkemedelsanvändning får den muterade subpopulationen möjlighet att bli dominant och skapa klinisk resistens (Gandhi *et al.*, 2010; Almeida Da Silva & Palomino, 2011). Fortsatta slumpvisa mutationer gör att det från en grupp av monoresistenta bakterier kan selekteras multiresistenta stammar (se bild 2) (Gandhi *et al.*, 2010).

Mutationerna uppkommer slumpvis och all behandling riskerar att selektera för resistens. Dock är en bidragande faktor i utvecklingen av klinisk resistens felaktig behandling i form av monoterapi. De substanser som används vid behandling av tuberkulos har farmakologisk effekt i olika delar av bakteriens livscykel, monoterapi kan därför inte säkerställa att samtliga bakterier nås och kan därmed selektera för resistens. Resistensbestämning och behandling med en kombination av flera olika läkemedelssubstanser rekommenderas därför för att undvika selektion av resistent bakterier (Gillespie, 2002). Endast 1% av alla nya och 3% av tidigare behandlade tuberkulosfall resistensbestämdes under 2008 (WHO, 2010).

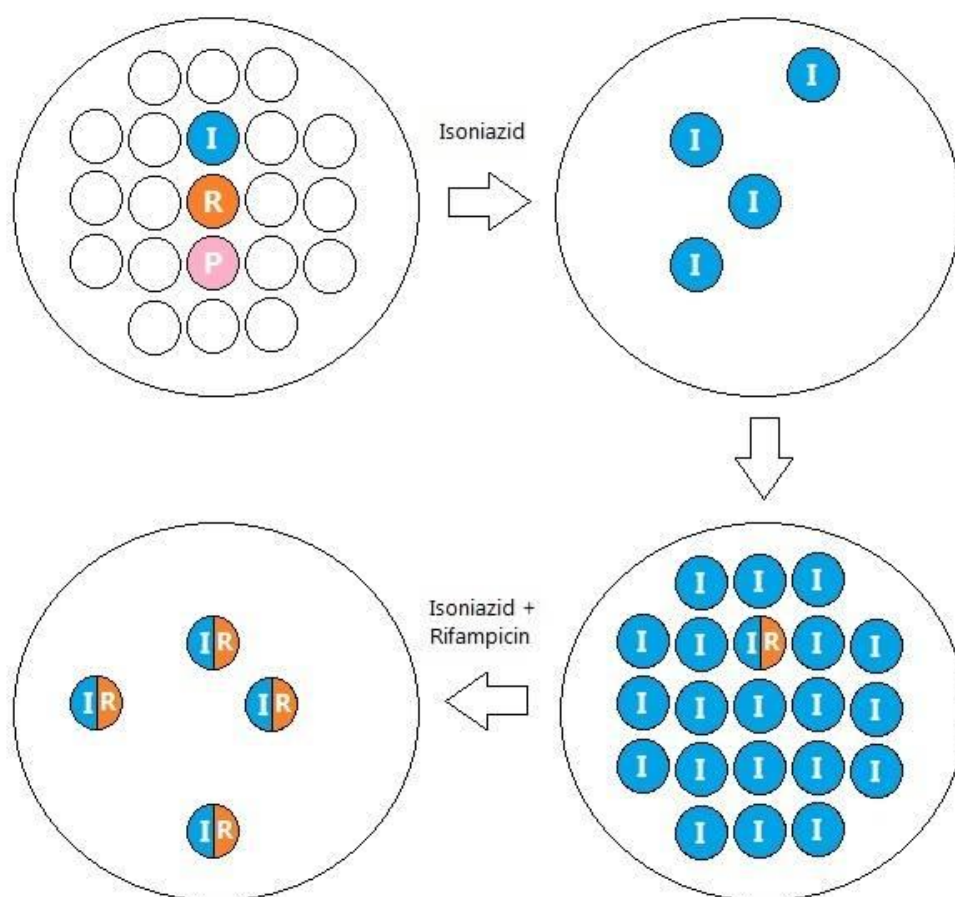


Bild 2. Uppkomst av multiresistenta tuberkulosbakteriestammar.

Tabell 1. Etiologiskt agens och resistensbeteckningar för olika former av tuberkulos (Rivero *et al.*, 2001; Almeida Da Silva & Palomino, 2011; Smith *et al.*, 2013)

Etiologiskt agens	Sjukdomsbenämning	Läkemedelsresistens	
		Naturlig	Förvärvad
<i>M. tuberculosis</i>	Human tuberkulos (Tuberculosis; TB)	-	-
	Monoresistent tuberkulos (Monoresistant tuberculosis)	-	Isoniazid, rifampicin eller pyrazinamid
	Multiresistent tuberkulos (Multidrug resistant tuberculosis; MDR-TB)	-	Isoniazid och rifampicin
	Utvidgadt resistent tuberkulos (Extensively drug resistant tuberculosis; XDR-TB)	-	Isoniazid, rifampicin, florokinoloner samt någon av kapreomycin, kanamycin eller amikacin
	Totalt resistent tuberkulos (Totally drug resistant tuberculosis; TDR-TB)	-	Samtliga tillgängliga läkemedels-substanser
<i>M. bovis</i>	Bovin tuberkulos (Bovine tuberculosis; BTB)	Pyrazinamid	Okänt. Multiresistenta fall förekommer

Resistensproblem hos *M. tuberculosis* är inget nytt fenomen och idag finns stammar med multiresistens, utvidgad resistens samt total resistens (se tabell 1). Ökad resistens ger minskad behandlingsframgång och mer bieffekter (WHO, 2013b). I de fall där man funnit totalt resistent tuberkulos (TDR-TB) saknas verksamma läkemedelssubstanser (Smith *et al.*, 2013). Precis som *M. tuberculosis* kan också *M. bovis* utveckla läkemedelsresistens och orsaka resistent epidemier (Michel *et al.*, 2010).

En latent mykobakterieinfektion behandlas med izoniazid (INH), rifampicin (RIF) och rifampentin för att förhindra att infektionen utvecklas till tuberkulos (CDC, 2011).

En aktiv infektion med en känslig eller monoresistent stam behandlas med INH, RIF och pyrazinamid (PZA) samt antingen streptomycin (STR) eller etambutol (EMB) under en tvåmånadersperiod. Därefter fortsätter behandlingen ytterligare fyra månader med INH och någon av RIF, PZA, STR eller EMB (CDC, 2011).

Behandlingen av MDR-TB och XDR-TB är både mer utdragen, dyrare och kräver mer toxiska läkemedel (WHO, 2013b). Idag används oftast en kombination av STR, amikacin, kapreomycin, cykloserin, etionamid, kanamycin, levofloxacin, paraaminosalicylsyra eller florokinoloner (WHO, 2013a).

Undantag från de generella rekommendationerna finns för behandling av barn och patienter med HIV-infektion (WHO, 2013a).

Flera faktorer bidrar till risken för felbehandling

Felbehandling som bidrar till uppkomst av resistent bakterier kan ha flera orsaker, såsom monoterapi (Ramaswamy & Musser, 1998), bristande resistensbestämning innan behandling (WHO, 2013b), felaktig behandling av resistent stammar (Shah *et al.*, 2007), att läkemedel används utan receptförskrivning, felaktig förskrivning, läkemedelsbrist samt att vissa av läkemedlen är vanligt förekommande vid behandling av andra infektioner (Gandhi *et al.*, 2010). Resistens kan också uppstå som följd av att den infekterade individen inte följer medicinska ordinationer (Ramaswamy & Musser, 1998), då det vid behandling av tuberkulos ofta rör sig om kostsamma läkemedel, lång behandlingstid och svåra biverkningar (Gandhi *et al.*, 2010).

Samtidig infektion med HIV och mykobakterier anses inte bidra till snabbare mutationshastighet, däremot innebär det ökade antalet aktiva infektioner i sig att fler mutanter uppstår. Patienter med tuberkulos lider samma risk att drabbas av resistent tuberkulosstammar oavsett om de är infekterade av HIV eller ej, men de som också är drabbade av HIV har mycket högre risk att sjukdomen utvecklas till sitt aktiva stadium. Eftersom det är det aktiva stadiet av mykobakterieinfektionen som är smittförande, innebär fler bärare av aktiv infektion med resistent stammar också ökad risk för resistensspridning (Gandhi *et al.*, 2010).

Kontrollprogram förbjuder behandling av smittade djur

Eftersom tuberkulos är en zoonos har kontrollprogram upprättats i flertalet länder. Dessa innebär ofta förbud mot behandling och vaccinering av infekterade djur och ett positivt tuberkulintest följs därför vanligtvis av isolering och slakt (Quinn *et al.*, 2011). I Sverige omfattas tuberkulos hos djur av Epizootilagen, dock har undantag gjorts för behandling av djurparksefanter (Sternberg-Lewerin *et al.*, 2005).

Förekomst

Sedan drygt tjugo år tillbaka har WHO organiserat internationella strategier för kontroll och behandling av tuberkulos. The DOTS Strategy och The Stop TB Strategy beräknas ha gett 56 miljoner människor framgångsrik antituberkulosbehandling och räddat uppemot 22 miljoner människoliv mellan 1995 och 2012 (WHO, 2013b).

Svårt att kartlägga den globala sjukdomsördan

WHO skriver i sin senaste rapport om tuberkulos (2013b) att antalet dödsfall i tuberkulos är oacceptabelt höga med tanke på att effektiva läkemedel funnits tillgängliga i decennier. De flesta dödsfall skulle kunna förebyggas om patienter kunde få kontakt med sjukvård för diagnos och om rätt vård fanns tillgänglig i utsatta områden.

WHOs uppskattningar av incidens, antal smittade och döda i tuberkulos bygger på information från globala övervakningsprogram, expertutlåtanden och matematiska modeller. WHO anger att osäkerhet i såväl metoder som insamlade data och de extrapoleringar som görs i de fall data saknas försvårar kartläggningen av den globala sjukdomsördan. De länder som analyserna bygger på delas in i nio geografiska regioner samt, för den afrikanska kontinenten, även efter hög respektive låg prevalens av HIV-smittade. Länder som av WHO klassas som höginkomstländer har placerats i en grupp, oberoende av geografisk tillhörighet (WHO, 2013b).

Under 2012 insjuknade 8.6 miljoner människor i tuberkulos, inklusive nya fall och återfall. Av dessa (WHO, 2013b):

- fanns störst andel i Asien (58%) och Afrika (27%), följt av Östra medelhavsregionen (8%), Europa (4%) och Amerika (3%)
- var 2,9 miljoner kvinnor och 0,5 miljoner barn
- var 1,1 miljoner HIV-positiva. Högst prevalens sågs i Afrika, där totalt 37% av alla tuberkulossmittade bar på samtidig HIV-infektion. I vissa delar av södra Afrika är mer än varannan tuberkulossmittad HIV-positiv
- diagnosticerades 450 000 med MDR-TB

Lägst andel tuberkulossmittade finns i höginkomstländer dit Kanada, USA, Japan, Australien, Nya Zeeland samt de flesta västeuropeiska länder räknas. I dessa länder är incidensen färre än 10 per 100 000 invånare. I de länder som hör till de värst drabbade är motsvarande siffra 150-300 fall per 100 000 invånare. Allra värst är situationen i Mozambique, Sydafrika och Zimbabwe med fler än 500 fall per 100 000 invånare. WHO anger att siffrorna i Sydafrika och Zimbabwe kan vara så höga som 1000 per 100 000 invånare (WHO, 2013b).

Under 2012 beräknas 1.3 miljoner människor ha dött i tuberkulos världen över, 75% av dessa fanns i Afrika och Sydöstra Asien. Av det totala antalet döda var 320 000 HIV-positiva, 410 000 kvinnor och 74 000 barn. Uppskattningsvis dog 170 000 människor av MDR-TB. Även incidensen för dödsfall skiljer mellan hög- och låginkomstländer, med färre än 1 dödsfall till följd av tuberkulos per 100 000 invånare i många västeuropeiska länder, Kanada, USA, Australien och Nya Zeeland. Detta är att jämföra med mer än 40 dödsfall per 100 000 invånare i stora delar av Afrika, Bangladesh, Kambodja och Myanmar (WHO, 2013b).

Globalt uppskattas 3,6% av alla nya fall av tuberkulos och 20,2% av tidigare behandlade fall vara MDR-TB. I många delar av världen är andelen MDR-TB bland nya fall fortfarande låg. Östeuropa och centrala Asien har högst andel, hög andel MDR-TB bland nya fall fanns 2012 i Azerbadjan (22,3%), Vitryssland (34,8 %) och Estland (19,7%). Förekomst av XDR-TB har rapporterats från 92 länder, sammanställda data från samtliga drabbade länder visar att omkring 9,6% av alla fall av MDR-TB klassades som XDR-TB (WHO, 2013b). Den faktiska spridningen av resistent tuberkulos är svår att uppskatta. I många av de länder där tuberkulosen har störst spridning saknas kapacitet att göra resistensbestämningar och många av WHO:s skattningar baseras på matematiska modeller snarare än empiriska studier (WHO, 2010).

WHO:s projekt Green Light Committee Initiative introducerades år 2000 som ett led i arbetet med MDR-TB för att även människor i låginkomstländer ska få tillgång till högkvalitativ läkemedelsbehandling av internationell standard. Även om programmet har behandlat fler än 19 000 patienter med MDR-TB, uppges enbart 1% av de uppskattade antalet fall ha nåtts av programmet fram till 2008 (WHO, 2010).

Situationen i Sverige

Tuberkulos hos djur anses vara utrotad i Sverige, men under senare år har sporadiska utbrott av *M. tuberculosis* förekommit hos elefanter och giraffer på djurparker och ett utrotningsprogram för *M. bovis* har genomförts hos hägnad hjort (Epiwebb).

Situationen i utvecklingsländer - ett globalt problem

Även om det finns globala riktlinjer för såväl kontroll som behandling av tuberkulos, råder det många skillnader mellan industrialiserade länders och utvecklingsländers förutsättningar att följa dessa. Tuberkulos hos djur har så gott som helt utrotats i flera industrialiserade länder men i väldigt få utvecklingsländer. I de flesta industrialiserade länder med fungerande kontrollprogram anses den bovina tuberkulosen främst orsaka ekonomiska problem i form av produktionsförluster och påverkan på handel och livsmedelssäkerhet (Michel *et al.*, 2010). Samtidigt är tuberkulos en av flera zoonoser som lever kvar i utvecklingsvärlden, där förutsättningar finns för att upprätthålla och sprida sjukdomen (WHO, 2006). I låginkomstländer är sjukdomskontrollen undermålig eller helt frånvarande, och i områden där en stor andel av befolkningen livnär sig på jordbruk utgör det dagliga arbetet med djur en signifikant smittorisk. I Afrika lever 80% av den humana befolkningen sida vid sida med boskap, helt i frånvaro av organiserad kontroll av bovin tuberkulos (Cosivi *et al.*, 1998).

Risken att smittas av tuberkulos ökar som följd av högre prevalens av HIV (Michel *et al.*, 2010). WHO uppskattar antalet HIV-smittade år 2012 till omkring 35.5 miljoner människor och de delar av Afrika söder om Sahara som värst drabbat, med 69% av alla världens HIVsmittade. Här bär drygt en av tjugo vuxna på viruset (WHO, 2013c).

I länder med bristande möjlighet till sjukdomskontroll riskerar zoonotiska sjukdomar att spridas även via produkter från sjuka djur – defekta varor som kött med parasitecystor, opastöriserad mjölk och kött från sjuka djur säljs billigt och hamnar därför i munnen på de allra fattigaste konsumenterna. Undersökningar av riskfaktorer för tuberkulos vid en studie i Tanzania visade att för alla former av extrapulmonär tuberkulos var risken för sjukdom allra störst i avlägsna, utslagna och utfattiga hushåll (WHO, 2006).

Fattiga löper större risk att drabbas av zoonoser och har, när de väl blivit sjuka, minst möjligheter att få rätt vård. Brist på diagnostiska hjälpmedel, billiga och effektiva tester och det faktum att de värst drabbade populationerna också är de som lever längst från hjälpcenter och sjukhus försvårar sjukdomskontroll och behandling inom dessa grupper avsevärt (WHO, 2006).

I utvecklingsländer innebär slakt av smittade djur att såväl tillgång på mat, inkomst som social status kan omintetgöras. Ett friskt djur ger både tillgång på mat och möjlighet till en extra inkomst i kristider. Eftersom fattiga människor har färre djur, är de också mycket mer sårbara om djuret blir sjukt eller dör. Prognosen för djuret försämras också av att djurägarna inte har tillgång till veterinär hjälp (WHO, 2006).

Bristande kontroll hänger ofta samman med bristande tillgång till diagnostik och WHO (2006) pekar ut flera anledningar till underdiagnosticeringen av tuberkulos. De kliniska symtomen gör det svårt att skilja mellan tuberkulos orsakad av *M. bovis* och *M. tuberculosis*, vilket orsakar problem eftersom de kan kräva olika typer av behandling. I utvecklingsländer har riskgrupperna själva ofta dålig kunskap om sjukdomens symtom, grundläggande hygienrutiner för att förhindra överföring av smittor saknas och monetära hinder försvårar för sjuka att ta sig till sjukhus och att bekosta behandling. Dessutom förutsätter diagnos tillgång till utbildad personal, såväl inom human- som veterinärmedicin, och en integrering disciplinerna emellan (WHO, 2006).

Tuberkulosens påverkan på hälsa och socioekonomiska strukturer är svår att värdera eftersom dess utbredning till stora delar är okänd. De drabbade länderna är också de där etablering och implementering av korrekta mått på såväl boskapens som människornas hälsa har visat sig vara särskilt problematisk. Korrekta siffror över antalet insjuknade, smitta och döda är också en förutsättning för att såväl lokala, som nationella och internationella beslutsfattare ska prioritera sjukdomsbekämpningen och skjuta till nödvändiga resurser (WHO, 2006).

DISKUSSION

Genom all behandling av tuberkulos riskerar vi att selektera fram resistenta stammar och risken för selektion ökar ytterligare genom felbehandling. Det är svårt att skilja *M. tuberculosis* från *M. bovis* utifrån kliniska symtom och med de vanligaste diagnostiska metoderna och luckor i diagnostiken ökar risken för felbehandling och därmed selektion av resistenta stammar. För att minimera risken för selektion av resistenta stammar bör all behandling föregås av en resistensbestämning, något som knappt sker alls idag.

Samtidiga infektioner med HIV skapar grupper av tuberkulossmittade med aktiv, smittsam infektion och stora bakteriepopulationer ökar sannolikheten för uppkomst av mutationer, samtidigt som immunosupprimerade individer är mer mottagliga för smitta. I de allra fattigaste delarna av Afrika finns huvuddelen av världens HIV-positiva, det är också här smittrycket från *M. bovis* är som störst eftersom befolkningen lever sida vid sida med boskap. Grupper av människor med samtidig infektion med HIV eller andra immunosupprimerande tillstånd utgör en tänkbar population av bärare och spridare av bakterier, och stora populationer av aktiva bakterieinfektioner ökar, som sagt, sannolikheten för uppkomst av resistenta mutanter. Idag är förekomsten av *M. bovis* som störst i länder där HIV-epidemin är som mest utbredd, det ger bakterien ökad virulens och risken för uppkomst och spridning av resistenta stammar växer

Risken för felaktig läkemedelsbehandling och därmed för selektion av resistenta mutanter ökar i områden där varken diagnostik eller tillgång på läkemedel möter de behov som sjukdomen kräver. Situationen i utvecklingsländer uppfyller flera av dessa kriterier. Här är smittkontrollen som sämst, andelen HIV-smittade som högst och möjligheterna att behandla undermåliga. I dessa länder är också risken för zoonotiska smittor stor, eftersom infekterade och mottagliga djur och människor lever sida vid sida under högt smittryck. Situationen försvåras ytterligare av att människor, tamboskap och vilda reservoarer rör sig inom samma områden. I brist på såväl human- som veterinärvård, blir möjligheten att förhindra och behandla sjukdom knapp.

Ett av de största problemen vid smittkontroll av tuberkulos är att uppskatta hur många djur som är bärare av *M. bovis* och hur stor förekomsten av tuberkulos är bland domesticerade och vilda djur. Kontroll genom slakt eller vaccination är båda direkt avhängigt antalet infekterade djur – gör det ens någon skillnad att slakta tamboskap, om de djur som finns kvar ständigt kommer att omges av smittade reservoarer? Hur många djur är det skäligt att slakta ut; alla eller bara vissa? Hur stora populationer kan ett framtida vaccin distribueras till? Och hur ska denna distribution ske?

I stora delar av den industrialiserade världen utgör test- och slaktprogram grunden för kontrollen av djursjukdomar, men jag ifrågasätter om sådana kontrollprogram verkligen går att använda i utvecklingsländer. Djurägandet har en annan betydelse i dessa miljöer; djuren är på samma gång föda, inkomst och besparing och utvecklingsländernas djurbesättningar, som ibland bara utgörs av en enda individ, skiljer sig från de industrilika djurhållningssystem som finns i andra delar av världen. Kan vi verkligen slakta djur i länder där befolkningen svälter?

Att slakta ut familjens enda ko, och därmed deras inkomst, säkerhet och garanti för mat på bordet, innebär andra ställningstaganden än i industrialiserade länder.

M. bovis är en zoonos med brett värddjursspektrum och kan smitta djur som hund och katt som lever i stor närhet till människan. Skulle infektionen få fäste bland den industrialiserade världens sällskapsdjur, är det tänkbart att en opinion skulle kunna driva fram en övergång till behandling som alternativ till avlivning av dessa djurgrupper. Det skulle ge ökad risk för utveckling av multiresistens, och inom en population med så stor närhet till människan skulle det finnas en uppenbar risk för överföring av resistenta bakterier till människor.

Då det idag är svårt att uttala sig om andelen smittade bland domesticerade och vilda djur, kan det i framtiden uppstå scenarion då vi väljer att behandla vissa djurgrupper, så som utrotningshotade vilda arter, djurbesättningar i fattiga områden eller husdjur eller andra djur som anses ha särskilt skyddsvärde. Om vi skulle se en övergång till läkemedelsbehandling av tuberkulosmittade djur kommer vi också öka selektionen av resistenta stammar. Muterade stammar uppkommer slumpmässigt i alla populationer, det betyder att de finns även hos den patient som har erhållit riktig behandling, men att administrera läkemedlet korrekt innebär att hjälpa immunsystemet bortom den gräns där en muterad stam inte längre får en fördel och immunförsvaret på egen hand kan bemästra infektionen. Så länge vi behandlar tuberkulosbakterier kommer vi oundvikligen riskera att resistenta stammar selekteras att bli dominanta, men genom en oaksam läkemedelshantering ökar risken lavinartat. Den resistensproblematik som idag finns hos *M. tuberculosis* är skapad av mänsklig hand, och risken finns att vi i framtiden kommer se en liknande situation vid hantering av *M. bovis*.

Slutsats

Hur många djur och människor som lever och dör med tuberkulos är svårt att fastställa. De förutsättningar som krävs för att diagnosticera, behandla och förhindra spridning av sjukdomen saknas i många av de länder där tuberkulosen har starkast fäste. Om inte situationen förändras riskerar dessa länder att utgöra en smältdegel för uppkomst läkemedelsresistenta mykobakterier. Om vi i framtiden måste ta ställning till läkemedelsbehandling av tuberkulosmittade djur kommer vi att ytterligare öka risken för uppkomst och spridning av multiresistenta mykobakterier med zoonotisk potential. Ytterligare studier krävs förr att uppskatta utbredningen och problemen med läkemedelsresistent tuberkulos och de zoonotiska aspekterna av sjukdomen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Almeida Da Silva, P. E. A. & Palomino, J. C. (2011). Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66(7), 1417–1430.
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C. & Dye, C. (2003). The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine* 163(9), 1009–1021.
- Cosivi, O., Grange, J. M., Daborn, C. J., Raviglione, M. C., Fujikura, T., Cousins, D., Robinson, R. A., Huchzermeyer, H. F., de Kantor, I. & Meslin, F. X. (1998). Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerging infectious diseases* 4(1), 59–70.
- De la Rua-Domenech, R., Goodchild, A. T., Vordermeier, H. M., Hewinson, R. G., Christiansen, K. H. & Clifton-Hadley, R. S. (2006). Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in Veterinary Science* [online], 81(2), 190–210. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528806000026>. [Accessed 2014-04-03].
- Dye, C. & Williams, B. G. (2010). The population dynamics and control of tuberculosis. *Science (New York, N.Y.)* 328(5980), 856–861.
- ECDC. *Tuberculosis. Factsheet for professionals*
<http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/factsheet.aspx#management>
[2014-04-01]
- Epiwebb. SVA, Jordbruksverket och Livsmedelsverket
<http://epiwebb.se/sjukdomar/tuberkulos-tb/> [2014-04-01]
- Gandhi, N. R., Nunn, P., Dheda, K., Schaaf, H. S., Zignol, M., van Soolingen, D., Jensen, P. & Bayona, J. (2010). Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 375(9728), 1830–1843.
- Gillespie, S. H. (2002). Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 46(2), 267–274.
- Michel, A. L., Müller, B. & van Helden, P. D. (2010). *Mycobacterium bovis* at the animal–human interface: A problem, or not? *Veterinary Microbiology* [online], 140(3–4), 371–381. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113509004015>. [Accessed 2014-04-01].
- O'Reilly, L. M. & Daborn, C. J. (1995). The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 76 Suppl 1, 1–46.

- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., FitzPatrick, E. S., Fanning, S. & Hartigan, P. J. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*. 0002. ed, p 912. Oxford: Wiley-Blackwell. ISBN 9781405158237.
- Ramaswamy, S. & Musser, J. M. (1998). Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 79(1), 3–29.
- Rivero, A., Márquez, M., Santos, J., Pinedo, A., Sánchez, M. A., Esteve, A., Samper, S. & Martín, C. (2001). High Rate of Tuberculosis Reinfection during a Nosocomial Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis Caused by *Mycobacterium bovis* Strain B. *Clinical Infectious Diseases* [online], 32(1), 159–161. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/32/1/159>. [Accessed 2014-04-03].
- Smith, T., Wolff, K. A. & Nguyen, L. (2013). Molecular Biology of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Current topics in microbiology and immunology* 374, 53–80.
- Sternberg-Lewerin, S., Olsson, S.-L., Eld, K., Röken, B., Ghebremichael, S., Koivula, T., Källénus, G. & Bölske, G. (2005). Outbreak of *Mycobacterium tuberculosis* infection among captive Asian elephants in a Swedish zoo. *Veterinary Record* (156), 171–175.
- World Health Organisation (WHO) (2006). *The control of neglected zoonotic diseases*. ISBN: 9789241594301. Geneva: WHO
- World Health Organisation (WHO) (2010). *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010 Global report on surveillance and response*. ISBN: 9789241599191. Geneva: WHO
- World Health Organisation (WHO) (2013a). *18th WHO Model list of essential medicines*. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> [2014-04-01]
- World Health Organisation (WHO) (2013b). *Global tuberculosis report 2013*. ISBN: 9789241564658. Geneva: WHO
- World Health Organisation (WHO) (2013c). *HIV/AIDS. Key facts*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> [2014-04-01]
- World Health Organisation (WHO) (2014-01-24). *Immunization, Vaccines and Biologicals. Tuberculosis*. <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/> [2014-04-01]